

博士(医学) 山添 知宏

論文題目

Potent tumor tropism of induced pluripotent stem cells and induced pluripotent stem cell-derived neural stem cells in the mouse intracerebral glioma model

(iPS 細胞および iPS 細胞由来神経幹細胞はマウス脳内グリオーマモデルにおいて腫瘍への活発な遊走能を有する)

論文審査の結果の要旨

悪性グリオーマは平均余命が約 1.5 年の予後不良の疾患である。申請者が属する講座では、幹細胞がグリオーマに遊走する性質に基づいた新たな治療戦略の開発を行っており、これまでも抗腫瘍遺伝子が導入された神経幹細胞や間葉系幹細胞が、脳内に移植されたグリオーマ内に遊走し、遺伝子の「運び屋」として機能することを証明してきた。今回の研究では、iPS 細胞 (iPSCs) と iPS 細胞から分化誘導された神経幹細胞 (iPS-NSCs: iPSCs よりも造腫瘍能が低いと考えられている) のグリオーマ細胞への遊走能を *in vitro* および *in vivo* において検討した。

24-well Matrigel invasion chamber を用い、グリオーマ細胞株の conditioned medium へ移動した iPSCs または iPS-NSCs の細胞数を測定することによって、*in vitro* での遊走能の検討を行った。そして、C57BL/6 マウスの一側脳内に、BrdU で標識した iPSCs または iPS-NSCs を移植し、対側脳内に移植されたグリオーマ内に遊走した iPSCs または iPS-NSCs を蛍光顕微鏡によって観察することによって、*in vivo* での遊走能の検討を行った。また、Nanog-GFP の発現の有無により、遊走後の iPSCs の未分化能状態の検討を行った。

In vitro における遊走能の検討では、iPSCs および iPS-NSCs は 3 種類のグリオーマ細胞株の conditioned medium に対して高い遊走能を認めることを明らかにし、さらに conditioned medium に含まれる複数の成長因子が遊走に関与していることを証明した。遊走した iPSCs では Nanog-GFP の発現が見られ、未分化状態が維持されていたことを証明した。また、両方の幹細胞の遊走能に有意な差が認められないことを証明した。

In vivo における遊走能の検討では、移植された iPSCs および iPS-NSCs が、対側に移植されたグリオーマ内に遊走することを確認した。腫瘍内に遊走した iPSCs では Nanog-GFP の発現が見られ、未分化状態が維持されていたことを証明した。

審査委員会は *in vitro* および *in vivo* において、iPSCs と iPS-NSCs がグリオーマへ遊走し、遺伝子の「運び屋」として機能することを証明したことを高く評価した。以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 岩下 寿秀

副査 大西 一功

副査 宮嶋 裕明